

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THESE

N° 954

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel HAAS

Né le 4 Septembre 1927, à LAON (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 1957

LES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC FORMEL
DES THALASSEMIES CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI*

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1957

N° 954

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

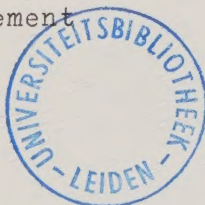
Michel HAAS

Né le 4 septembre 1927 à LAON (Aisne)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le 30 octobre 1957

-:-



LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC FORMEL
DES THALASSEMIES CHEZ L'ENFANT

-:-

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L),
BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E),
CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H),
GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN
(E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G),
LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P),
MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M),
OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-
DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHTER
(C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	{ BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	{ LAROCHE (Cl)
	{ BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ PARROT (J)
	{ BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L)
	{ GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale	REDON (H)	
Clinique cardiologique	SOULIE (P)	
Cliniques chi- rurgicales	{ Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	{ Cochin	LEGER (L)
	{ Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	{ Pitié	CORDIER (G)
	{ Saint-Antoine	GOSSET (J)
	{ Salpêtrière	SICARD (A)
	{ Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.	FEVRE (M)	
Clin. chir. orth. et traumatol.	MERLE d'AUBIGNE (R)	
Clin. de chir. cardio-vasculaire	DUBOST (Ch.)	
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire	MATHEY (J)	
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)	
Clinique de Génétique Médicale	LAMY (M)	
Clinique gynécologique	HUGUIER (J)	

MM.

Clin. des mal. cut. et syphil.....	DEGOS (R)	
Clin. des mal. des enfants	TURPIN (R)	
Clin. des maladies infectieuses	MOLLARET (P)	
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.....	DELAY (J)	
Clin. des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)	
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)	
Clin. des mal. du système nerveux	CASTAIGNE (P)	
Cliniques médicales	{ Broussais	LENEGRE (J)
	{ Broussais	MILLIEZ (P)
	{ Sainte-Anne	BOUDIN (G)
	{ Cochin	BROUET (G)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	{ Lariboisière	SEZE (S. de)
	{ Pitié	DREYFUS (G)
	{ Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie	DEBRAY (Ch)	
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale	MARIE (J)	
Clinique médicale propédeutique	JUSTIN-BESANÇON (L)	
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)	
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID (M)	
Clinique neurologique	GARCIN (R)	
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque	LACOMME (M)
	{ Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique	VARANGOT (J)	
Clinique ophtal- mologique	{ Hôtel-Dieu	RENARD (G)
	{ Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)	
Clin. de péd. et de puériculture	N...	
Clinique de pneumo-physiologie	BERNARD (E)	
Clin. de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)	
Clin. de rhumat. méd. et soc.	COSTE (F)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)	
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)	
Clinique urologique	ABOULKER (P)	
Clinique traumatologique	PADOVANI (F)	
Séméiologie médicale	DOMART (A)	
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)	
Séméiologie traumatique et orth.	JUDET (R)	
Clinique urologique	COUVELAIRE (R)	
Hygiène et clin. de la 1ère enfance	N...	

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
	(AZERAD (E)
	(BOUR (H)
	(LAMBLING (A)
	(LHERMITTE (F)
Médecine	(PEQUIGNOT (H)
	(PERRAULT (M)
	(SIGUIER (F)
	(WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
Anatomie	(GILLOT (C)
	(HUREAU (J)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P)pr. s. ch.
	ABELANET (R)
	CHOMETTE (G)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
	pr. s. ch.
	NEZELOFF (Ch.)
	ORCEL (L)
	PAILLAS (J)
	(N. du BOUCHET(Mme)
Anesthésiologie	KERN (E)
	(VOUREH (G)
	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
Bactériologie	DAGUET (G)
	(Le MINOR (L)
	(TOURNIER (P)
	(BAULIEU (Et)m. conf.
	(BOURILLON (R)
	(CARTIER (P)
	pr. s. ch.
	(CORNILLON (P)
Biochimie médicale	DREYFUS (J. Cl.)
	(GONNARD (P)
	(JEROME (H)
	(KRUEH (J)
	(LEGRAND (J. Cl.)
	(NORDMANN (J)

MM.

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	{ PLAS (F)
Biologie médicale	{ BENHAMOU (J.-P.) { BOIVIN(P) { HARTMANN (L)
Carcinologie	{ BOIRON (M) { DENOIX (P) { MATHE (G) { SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	{ CIVATTE (J) { DUPERRAT (B) { HEWITT (J) { TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	{ HEITZ (F) { M. Conf. { LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	{ BESSIS (M) { BILSKI-PASQUIER(G) { DAUSSET (J) { DUHAMEL (G)
Histologie	{ COUJARD (R) { Pr. s. ch. { DA LAGE { MAROIS (M) { RACADOT (J) { SCHRAMM (B)
Hydrologie	{ BESANÇON (F) { CORNET (A)
Hygiène	{ BLANCHER (G) { CORRE-HURST(Mme L) { ROUSSEL (A) { SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	{ DUPONT (V) { LISSAC (J) { RAPIN (M)
Maladies métaboliques	{ ANTOINE (B) { CROSNIER (J) { RICHEL (G) { SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	(BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A) ALBAHARY (C) PERTUISET (B)
Médecine du travail	(CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBoullet (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Neuro-Neurologie	(GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY (Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique	(AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Ophtalmologie	(DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Orthopédie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Oto-rhino-laryngologie	(GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)
Parasitologie	

Pathologie chirurgicale

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale

Pathologie médicale

MM.

(BARCAT (J)
(BINET (J.-P.)
(BLONDEAU (Ph)
(CERBONNET (G)
(CHATELIN (C.-L.)
(DAUTRY (P)
(DEMIRLEAU
(DUBOST (Cl)
(FAUREL (J)
(FLABEAU (F)
(GALEY (J.-J.)
(GARBAY (M)
(GARNIER (H)
(GAUDART-D'ALLAINES
(GERMAIN (A)
(LATASTE (J)
(LOYGUE (J)
(MAILLARD (J.-N.)
(MERCADIER (M)
(NATALI (J)
(PELLERIN (D)
(PERROTIN (J)
(PREMONT (M)
(ROBERT (H)
(THOMERET (G)
(VAYSSE (J)
(SCHNEIDER (J)
(BERTHAUX (P)
(COTTENOT (Fr)
(LOEPER (J)
(Pr. s. ch.
(MAURICE (J)
(MIKOL (Cl)
(PAUPE (J.-R.)

(ACAR (J)
(AUQUIER (L)
(AUSSANNAIRE (M)
(BEAUMONT (J.-L.)
(BERNIER (J.-J.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H)
(BUGE (A)
(CANIVET (J)
(CARLOTTI (J)
(CATINAT (J)

Pathologie médicale

Pédiatrie-Puériculture

Pharmacologie

(CHRETIEN (J)
(CLOAREC (M)
(COBLENTZ (B)
(CONTAMIN (F)
(COURY (C)
(DEBRAY (J)
(ETIENNE (J.-P.)
(FREZAL (J)
(FRITEL (D)
(FUNCK-BRENTANO(J-L)
(GRIVAUX (M)
(HAZARD (J)
(HENNEQUET (A)
(HIMBERT (J)
(HOUSSET (E)
(LAGRUE (G)
(LESOBRE (R)
(LEVEQUE (B)
(MACREZ (C)
(MOREAU (L)
(NENNA (A)
(NICK (J)
(POULET (J)
(ROYER (P)
(TCHERDAKOFF (Ph)
(THIBAUT (Ph)
(TOURNEUR (R)
(VILLIAUMEY (J)
(WOLFROMM (R)

(ALAGILLE (D)
(ALISON (J)
(CANLORBE (P)
(GORIN (R)
(LAFOURCADE (J)
(LEPERCQ (G)
(LESTRADET (H)
(MALLET (R)
(MINKOWSKY (A)
(MOZZICONACCI (P)
(POLONOVSKI (C)
(REY (J)
(RIBIERRE (M)
(ROSSIER (A)
(VIALATTE (J)
(MANDE (R)

(BOISSIER (J)
(LECHAT (P)

MM.

Physiologie

{ BARRES (G)
{ DURAND (J)
{ GIRARD (Fr)
{ HUGELIN (A)
{ LAURENT (D)
{ SCHERRER (J)
{ Pr. s. ch.
{ VASSEUR (B)

Physique médicale

{ CHANTEUR (J)
{ COURSAGET (J)
{ GREMY (F)M.conf.
{ MILHAUD (G)
{ PAGES (J.-Cl.)
{ PELLERIN (P)
{ ROUCAYROL (J.C)
{ Pr. s. ch.
{ TUBIANA(M)M.conf.

Pneumo-phtisiologie

{ DECROIX (G)
{ ISRAËL (L)
{ MEYER (A)
{ RENAULT (P)
{ SORS (Ch)

Psychiatrie infantile

{ DENIKER (P)
{ DUCHE (D)
{ FLAVIGNY (H)

Radiologie médicale

{ DUBOST (J)
{ LEFEBVRE (J)
{ MICHEL (J.-R.)

Rhumatologie

{ MASSIAS (P)
{ CAUHEPE (J)
{ CERNEA (P)
{ CHAPUT (Mme A)

Stomatologie

{ M. c. agr.
{ CREPY (Cl)
{ FLEURY (R)
{ GRELLET (M)

Thérapeutique

{ CHASSAGNE (P)
{ FOUET (P)
{ LABET (R)
{ MARCHE (J)

Urologie

{ AUVERT (J)
{ MOULONGUET (A)
{ QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY(S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
	{ MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE { BOLTANSKI (E)
SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL(G)
Conservateur en Chef de la	{
Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire	{ M.le Docteur HAHN(A)
de la Médecine	
Conservateurs	{ DUMAITRE (P)
Melles	{ LE NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires { Mmes CONTET (J), FORGET (F)	
{ Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin-Chef de l'Hôpital des
Enfants-Malades

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse gra-
titude

LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC FORMEL
DES THALASSEMIES CHEZ L'ENFANT

-:-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

La thalassémie, ou anémie méditerranéenne, a été individualisée en 1925 par COOLEY, du groupe jusque là assez confus et disparate des anémies aiguës fébriles du type Von JAKSCH-HAYEM-LUZET ; ce type d'anémie avait été observé par COOLEY et LEE chez les jeunes enfants des familles américaines originaires du littoral américain. Ils donnèrent d'abord à cette affection le nom d'hémo-ostéopathie ; depuis, ce tableau anatomoclinique a connu maintes désignations, anémie ou maladie de Cooley, thalassémie, thalassanémie érythroblastique familiale génotypique, anémie érythroblastique infantile, leptocytose, anémie méditerranéenne, microcytémie de Silvestroni.

Cliniquement, cette affection comporte des déformations osseuses, une anémie érythroblastique, les globules rouges ayant un aspect très particulier, petits, irréguliers, inégaux ; il existe enfin une splénomégalie et des troubles hépatiques avec hépatomégalie.

La maladie fut donc d'abord découverte, étudiée et décrite chez les enfants du nouveau continent, de souche italienne, grecque, syrienne ; depuis, on l'a observée chez la plupart des peuples du pourtour de la Méditerranée centrale et orientale, Asie Mineure, Grèce, Italie, Sicile, Sardaigne, Ile de Malte.

Dans sa forme typique, l'affection qui se transmet héréditairement sur le mode dominant, (bien que longtemps on ait parlé de tare récessive) se manifeste, surtout dans le sexe masculin, au moment de la dentition, sous forme de signes généraux, sanguins, neurologiques, spléno-hépatiques, osseux avec évolution implacable vers le marasme anémique, aplasie finale et mort vers l'époque de la puberté.

Mais il existe des formes atténuées, ce qui a faussé les recherches génétiques initiales. Et c'est pourquoi aujourd'hui encore, on se heurte, surtout au début de la maladie, c'est-à-dire chez le tout jeune enfant, à des difficultés diagnostiques sur lesquelles nous nous proposons d'insister.

D'une part, la maladie de Cooley peut revêtir des formes cliniques différentes selon l'intensité de l'atteinte. C'est pourquoi l'on a parlé de formes mineures, minimes, majeures. D'autre part, il s'agit d'une affection comportant des manifestations fort diverses, dont certaines peuvent manquer, ou demeurer au second plan, alors que d'autres dominent la scène. On pourra donc voir des maladies de Cooley évoluer sous des aspects fort différents, ce qui, évidemment, va encore compliquer les données du problème diagnostique. On en arrive d'ailleurs actuellement à démembler dans une certaine mesure les thalassémies, en admettant que la thalassémie majeure correspond bien à la maladie de Cooley, tandis que les thalassémies dites mineures et minimes sont des formes frustes correspondant à des structures génotypiques différentes.

Du point de vue génétique, on admet actuellement que seule l'union de deux sujets atteints de forme mineure ou minime de thalassémie sera capable de déterminer chez le descendant la tha-

lassémie majeure ; une telle union donnant en théorie 25 p.cent de sujets sains, 25 p.cent de thalassémie majeure de Cooley, 50 p.cent de thalassémie mineure ou minime (GRASSET). La maladie de Cooley, qui frappe le jeune enfant et connaît une évolution toujours fatale, représente l'expression phénotypique de la tare portée par le sujet à l'état homozygote. La génétique explique donc l'existence de deux formes différentes de la maladie, l'absence de passage d'une forme à l'autre chez un même sujet.

Le fait essentiel de la maladie héréditaire qu'est la thalassémie est la tare globulaire, véritable malformation des hématies, avec perturbations hémoglobino-géniques.

. ° °

Nous plaçant uniquement sous un angle pratique , nous avons l'intention d'examiner les caractères cliniques et anatomopathologiques de l'affection dans la mesure où ils sont utilisables pour le diagnostic positif et différentiel. Comme il existe des formes atténuées, des formes incomplètes et même des formes cliniquement latentes, qui peuvent être curables, il est important du point de vue pratique de les connaître et de les identifier ; par ailleurs, le démembrement de l'affection en syndrome hématologique, syndrome neurologique, syndrome osseux, syndrome hépatosplénique, s'il est adopté pour la commodité de l'exposé et de l'étude, n'est pas entièrement éloigné des faits pratiques, puisqu'en effet selon les cas, on peut voir dominer, voir exister exclusivement, telle ou telle série de symptômes, les autres demeurant dans l'ombre.

Il faut donc savoir rechercher les signes

discrets qui compléteront le tableau anatomoclinique de la thalassémie et ne pas se laisser abuser par ces formes incomplètes qui sont certainement les plus fréquentes.

Nous verrons donc tout d'abord les caractéristiques des trois formes cliniques mineures, minimes, majeures.

Nous aborderons alors plus en détail les quatre grandes séries symptomatiques qui peuvent coexister dans les formes complètes, mais aussi survenir isolément, ou de façon incomplète :

syndrome hématologique ;
syndrome neurologique ;
syndrome osseux ;
syndrome hépatosplénique enfin.

- II -

LES FORMES CLINIQUES

-:-

Avant d'envisager les trois formes cliniques actuellement distinguées par les recherches contemporaines, thalassémie majeure ou maladie de Cooley, thalassémie mineure ou maladie de Rietti-Greppi-Micheli, thalassémie minime enfin, nous voudrions situer la "tare thalassémique" à côté des autres tares érythrocytaires actuellement connues :

maladie hémolytique de Minkowski-Chauffard,
drépanocytose,
elliptocytose,
hémoglobinoses C,D,T.

Ces différentes tares peuvent d'ailleurs se retrouver associées, en particulier sous la forme dite maladie thalasso-drépanocytaire. On trouve également des rapports entre maladie de Biermer et thalassémie.

Si le bassin méditerranéen reste la zone d'élection de la maladie, celle-ci le déborde largement, et on la retrouve surtout en Italie du Sud, dans la région de l'embouchure du Pô, en Grèce, dans les îles méditerranéennes. Car toutes les observations décrites aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis ou en Océanie concernaient exclusivement des sujets d'origine méditerranéenne. Dans la race jaune, dans certains pays non-méditerranéens, cependant, on a observé des cas authentiques, autochtones, de la maladie. Mais il est probable que la ta-

re raciale se soit transmise à d'autres populations, par exemple à partir de la race grecque. Un fait est certain : outre l'origine méditerranéenne dont on peut généralement faire la preuve, les sujets atteints présentent ce que l'on a appelé le complexe méditerranéen de VALOIS : type dolichocéphale brun.

°°°

Les formes mineures

Lorsque la tare s'est transmise en tant que caractère dominant, à l'état hétérozygote, un seul des parents en étant porteur, la thalassémie prend l'aspect dit mineur, ou minime ; ce n'est qu'à l'état homozygote que la maladie est majeure, avec tableau de l'anémie de Cooley.

Les formes mineures ne sont encore qu'une anomalie hématologique qui peut n'avoir pas de traduction clinique. Cependant nous allons voir que ses manifestations sont très polymorphes et peuvent déjà être assez accusées.

Les recherches génétiques entreprises à partir d'un cas typique montrent l'existence, dans une même lignée atteinte par la thalassémie, de formes atypiques très diverses à côté de formes classiques. La tare globulaire elle-même peut revêtir des aspects polymorphes, avec des manifestations cliniques de modalités fort diverses.

Mais on peut dire qu'il n'existe pas de critères absolus pour porter le diagnostic de forme mineure de thalassémie.

Certes, il existe des caractères biochimiques bien précisés : hypersidérémie, excès d'hémo-

globine alcalino-résistante, stigmates constants et même spécifiques, susceptibles d'enrichir les éléments du diagnostic qui doit utiliser l'ensemble des symptômes.

A la tare globulaire s'ajoute, par voie de conséquence, une vaste diathèse hémolytique aux traductions cliniques multiples. Les signes cliniques et biologiques qui traduisent l'altération des globules rouges, une hémolyse, d'importance variable, se complètent de troubles du squelette, du foie, du système nerveux. Malheureusement les informations anatomopathologiques sont dans ce domaine encore fragmentaires. On a établi la constance de l'hyperplasie érythroblastique de la moelle osseuse; la rate, augmentée de volume, est le signe d'une congestion sinusale et d'une hyperplasie réticulaire.

°°°

Formes minimes

- Il s'agit d'une simple anomalie hématologique sans traduction clinique. BERNHEIM et ses collaborateurs ont décrit deux cas de thalassémie, l'un mineur, l'autre minime, dans lesquels tout se joue dans l'examen hématologique. Il y a blocage de la synthèse de l'hémoglobine, qui s'objective, d'ailleurs aussi bien dans les formes majeures que mineures, par une hypochromie globulaire importante associée paradoxalement à une surcharge médullaire en fer, considérable. Chez les petits malades de BERNHEIM, cette surcharge était particulièrement frappante au niveau des érythroblastes qui, avec la coloration au bleu de Prusse, apparaissaient remplis de granulations de fer. Dans le sérum, le fer est normal, ou augmenté.

Les malformations globulaires sont rapportées à un trouble du métabolisme lipidique, ce qui, dans la forme mineure, donne un taux de cholestérol sanguin à peine normal, et un abaissement important des gamma-globulines. Dans tous les cas de thalassémie mineure, on trouve, en outre, une quantité importante d'hémoglobine foetale associée à l'hémoglobine adulte.

Dans les formes dites minimales, les troubles du métabolisme de l'hémoglobine ne peuvent être mis en évidence. Tout se résume alors à des malformations globulaires caractéristiques associées à une polyglobulie et à une augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. Ajoutons que la polyglobulie est fréquemment observée chez les porteurs sains de la tare.

°°°

Formes majeures

A leur période d'état, le diagnostic va pouvoir se faire d'après les caractères anatomocliniques dont nous verrons plus loin le détail. Mais notons qu'au début de l'évolution majeure, c'est-à-dire pendant la première année, le diagnostic formel de thalassémie, la distinction avec les autres anémies hémolytiques, restent pratiquement impossibles. SARROUY et ses collaborateurs ont vu des cas dans lesquels le tableau était celui d'une anémie hémolytique du premier âge, sans hématies en cibles, sans élévation anormale du taux d'hémoglobine alcalino-résistante, sans surtout d'anomalies osseuses aux examens radiographiques. Ce n'est que vers l'âge de 19 mois que tous ces indices de la tare sanguine dite thalassémie devinrent évidents.

A la période d'état, par contre, les enfants atteints présentent une physionomie très caractéristique, orientaloïde, du fait des altérations du squelette cranio-facial et du teint subictérique de la peau. L'état général est toujours altéré, tout en connaissant des rémissions et des aggravations alternées.

Le développement statural et pondéral est très compromis. Il existe des poussées de fièvre intermittente, une splénomégalie, une hépatomégalie, une cardiomégalie avec insuffisance cardiovasculaire, tous signes qui caractérisent la phase terminale de la maladie. Enfin le tableau se complète d'altérations radiologiques du squelette, prédominant au niveau de la face et du crâne, mais atteignant la totalité du corps. Les fractures spontanées sont rarement observées, et on a noté une manière d'antagonisme entre la thalassémie et le rachitisme.

Enfin le syndrome hématologique comporte des altérations quantitatives, par diminution du nombre des hématies, morphologiques, avec microcytose, leptocytose, hématies en cible et "déformations absurdes", des altérations biochimiques, sous forme de diminution du contenu lipidique globulaire, variations de la teneur en porphyrine, positivité aux réactions pour les mucoprotéines, existence d'une hémoglobine pathologique ; enfin, des altérations biologiques, dominées par un raccourcissement de la durée de vie moyenne des globules rouges. On retrouve les mêmes altérations au niveau de la moelle osseuse, avec hyperplasie de la série érythroblastique, altérations morphologiques avec cellules mégaloblastiques, microérythroblastose, augmentation des érythrocytes basophiles. Du point de vue biologique encore, il faut signaler l'augmentation de la sidérémie, les modifications du bilan phospho-

calcique, les troubles fonctionnels pancréatiques, hépatiques, surrénaux, secondaires aux altérations du sang.

Parmi les formes majeures de la thalassémie de l'enfant, il faut encore distinguer l'apparition précoce, chez le nourrisson, d'une forme grave d'emblée; les évolutions chroniques observées au cours de la deuxième et de la troisième enfance, enfin la forme bénigne de l'adulte.

Le tableau anatomopathologique de la thalassémie majeure va varier selon le degré de l'anémie et de l'hyperplasie érythroblastique, qui conditionne les autres symptômes. Au début surtout, mais encore également à la période d'état, la multiplicité des signes, les variations de leur présence, de leur association, de leur intensité, vont donner des aspects divers pour lesquels le diagnostic peut être délicat. Avant de parler de thalassémie majeure, maladie héréditaire, il y a lieu de rechercher la tare chez les parents, et de pratiquer chez le malade des examens hématologiques très approfondis, en particulier sur le sang périphérique, et recherchant entre autres les résistances globulaires, et l'hémoglobine alcalino-résistante, dont la présence est d'une valeur absolue. Quant au pronostic des formes majeures, il est d'autant plus sombre que le début a été plus précoce dans la vie de l'enfant. Malheureusement on reste désarmé, et aucun traitement ne s'est jusqu'ici montré vraiment efficace. On a tiré bénéfice de l'action substitutive des transfusions sanguines, de la splénectomie, efficace seulement chez les sujets plus âgés.

C'est vers la prophylaxie que se sont portés les efforts tendant à diminuer les dangers de la thalassémie. L'éducation sociale de la

population a été proposée par De TONI, de Gênes, sous la forme de la divulgation des accidents susceptibles de survenir dans la descendance de deux sujets porteurs de l'anomalie sanguine ; le certificat prénuptial pourrait rechercher la tare, enfin de déconseiller le mariage de deux sujets atteints. Enfin De TONI va jusqu'à envisager l'encouragement à la migration des populations des régions atteintes vers les zones indemnes.

Cette description des thalassémies majeures risque de donner une idée assez inexacte des faits cliniques. Car, nous allons le voir, alors même que la maladie de Cooley a pris sa forme extrême, plus ou moins complète, des incertitudes continuent à planer, en particulier pendant les premiers temps de l'évolution, rendant le diagnostic délicat avec les anémies hémolytiques du premier âge.

- III -

LE SYNDROME HEMATOLOGIQUE

-:-

Dans toutes les formes, même mineures et minimes, la lésion, la tare sanguine existent, alors même qu'elles ne se manifestent pas par les grands symptômes neurologiques, osseux, hépatiques des formes majeures complètes et avérées. Les critères classiques de la thalassémie sont les altérations morphologiques des hématies, la microcytose, la leptocytose, la présence de basophiles punctiformes, un syndrome hémolytique, une fragilité mécanique et une augmentation de la résistance osmotique des hématies. A ces critères classiques ont été ajoutées des notions plus récentes basées sur le comportement du fer sérique et des hémoglobines dans la forme majeure de la maladie. En dernière analyse, il semble bien que ce soit l'augmentation de la résistance osmotique qui constitue le meilleur test sans lequel, en l'état actuel de nos connaissances, on ne saurait porter le diagnostic formel de thalassémie.

Illustrons le syndrome hématologique de la thalassémie par une observation caractéristique rapportée par BRETON :

Un enfant naît à terme, dans le département du Nord, mais de parents italiens cliniquement sains, comme le sont trois soeurs du petit malade, âgées actuellement de 8 ans, 6 ans, et 15 mois. L'enfant pesait 4 kg à la naissance ;

sans aucune complication d'anoxie néonatale. Il se développe normalement à tous égards jusqu'à l'âge de huit mois ; à ce moment survient un certain degré de pâleur qui va s'accroissant et commande l'hospitalisation. On porte le diagnostic de thalassémie et on institue un traitement anti-anémique, comportant des transfusions sanguines, des injections de vitamine B₁₂. A quinze mois, l'enfant ne pèse pas tout à fait 7 kg, ne marche pas, se tient mal assis, présente un faciès particulier de front olympien, nez concave, yeux écartés, pommettes saillantes, réalisant le faciès orientaloïde accusé encore par le teint olivâtre. Les conjonctives sont légèrement subictériques. Il existe de l'asthénie, de l'inappétence, une subfébrilité oscillant entre 37° et 38°4.

A l'examen on trouve une rate augmentée de volume, dure, indolore dont le pôle inférieur est perceptible dans la fosse iliaque gauche. Le foie est hypertrophié et atteint l'ombilic. On constate une micro-polyadénopathie généralisée. Le reste de l'examen est négatif. Sur les clichés, apparaît une ostéoporose généralisée à tout le squelette, mais surtout marquée au niveau des membres inférieurs, où l'atrophie corticale et l'élargissement en bouteille des métaphyses donnent un aspect très particulier. L'aspect dit en brosse, très typique, apparaît au niveau du crâne, sur la région pariétale.

Ce même tableau va persister inchangé à chaque examen clinique et radiologique au cours de toute une année d'observations marquée de quatre hospitalisations.

Le tableau hématologique correspondait bien, lui aussi à la thalassémie dont la forme est ici mineure, tableau dominé par les anomalies

du pigment sanguin. Les membres de la famille du petit malade ne présentant qu'une augmentation de la résistance globulaire chez la mère.

Chez l'enfant atteint de thalassémie, on retrouve avec une certaine constance une anémie hypochrome assez importante, de l'ordre de 2.000.000 G.R., anisocytose intense, poïkilocytose, polychromatophilie, réticulocytose à 10 p.cent, érythroblastose variable, allant de 1 p.cent à 18 p.cent des leucocytes. On trouve à plusieurs reprises, lors des examens hématologiques, des "target-cells" ou hématies en cible, généralement peu abondantes. La résistance globulaire est toujours augmentée. La leucocytose est souvent augmentée, mais en conservant une formule normale pour l'âge du malade. Quant au médullogramme, il est caractérisé par une réaction érythroblastique intense, tandis que le splénogramme montre surtout une métaplasie myéloïde à prédominance érythroblastique.

Dans le cas de BRETON, comme dans beaucoup d'autres observations publiées, on trouve donc, pour base du diagnostic hématologique de la thalassémie :

une anémie chronique érythroblastique avec signes d'hémolyse et augmentation de la résistance globulaire, signant la thalassémie, notion rendue plausible par l'origine du malade, et confirmée par l'aspect biochimique de l'hémoglobine.

C'est en effet surtout sur la présence d'une hémoglobine anormale que le diagnostic hématologique de thalassémie sera établi. Il s'agit d'une hémoglobine alcalino-résistante, dont la valeur normale moyenne de 1 p.cent (dosée sur la chromoprotéine résiduelle dans la méthode de SINGER, CHERNOFF & SINGER) s'élève à 2 p.cent

et au-dessus. Dans le cas de BRETON, l'hémoglobine alcalinorésistante était de 17,2 p.cent initialement, pour s'abaisser, après des transfusions sanguines, à 12,9 p.cent. Pour caractériser l'hémoglobine anormale, on utilise la méthode de dénaturation alcaline, non spécifique, mais qui sépare la forme alcalinorésistante de la forme alcalino-labile. Mais les taux d'hémoglobines alcalinorésistantes sont élevés chez le nouveau-né normal et dans d'autres affections que la thalassémie, telles que l'ictère hémolytique congénital, l'anémie arégénérative chronique, certaines leucémies, la drépanocytose. Aussi BRETON et ses collaborateurs ont-ils eu recours à une caractérisation de l'hémoglobine anormale par la séparation des hémoglobines par électrophorèse sur papier, en transformant l'hémoglobine en carboxy-hémoglobine, par la séparation, aussi, des hémoglobines par chromatographie. On a ainsi pu distinguer la carboxy-hémoglobine de type foetal du type adulte. On a ainsi établi sans contestation possible la présence, chez les enfants atteints de thalassémie même mineure, d'une hémoglobine alcalino-résistante du type foetal, non totalement identique de l'hémoglobine foetale normale néonatale. Si cette hypothèse trouvait confirmation, on pourrait voir dans la thalassémie une maladie moléculaire de l'hémoglobine, et non plus une maladie héréditaire par persistance d'une hémoglobinogénèse de type foetal.

BENHAMOU et ses collaborateurs ont montré, dès 1954, tout l'intérêt de l'électrophorèse optique (TISELIUS) et de la micro-électrophorèse sur papier dans le diagnostic différentiel des diverses anémies hémolytiques héréditaires. Car les stigmatés globulaires purement morphologiques risquent d'entraîner des erreurs ; car on trouve des hématies sphérocytaires dans

certaines anémies hémolytiques acquises, comme on trouve des hématies en cible en dehors de la thalassémie, des hématies pseudo-falciformes en dehors de la drépanocytose. C'est pourquoi la recherche de l'augmentation de la résistance globulaire, l'alcalino-résistance de l'hémoglobine, sont nécessaires dans le diagnostic hématologique de la thalassémie. Par l'électrophorèse, on peut identifier les diverses catégories d'hémoglobine, dont on distingue aujourd'hui sept variétés :

l'hémoglobine adulte-normale, dite hémoglobine A, présente dans les anémies symptomatiques de l'adulte et dans l'anémie de Minkowski-Chauffard ;

l'hémoglobine de la siclémie, ou hémoglobine S, chez les sujets normaux ou porteurs d'hématies falciformes ;

l'hémoglobine d'une anémie hémolytique génotypique, hémoglobinoase C ;

l'hémoglobine D d'une autre anémie hémolytique génotypique ;

l'hémoglobine E et l'hémoglobine G, d'étude récente ;

l'hémoglobine foetale enfin, dite hémoglobine F, présente chez l'enfant jusqu'à l'âge de six mois, voire deux ans, et parfois présente dans la thalassémie majeure ou mineure.

BENHAMOU dit avoir redressé des erreurs de diagnostic de thalassémie, porté devant d'abondantes cellules en cible, mais abandonné devant l'abondance de cellules falciformes dans un cas, devant l'absence d'hémoglobine de type foetal dans l'autre. Les contrôles électrophorétiques s'imposent donc avant que ne soit retenu le diagnostic de thalassémie. Outre les stigmates sanguins, il faut encore la présence d'autres signes que nous allons maintenant étudier.

- IV -

LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

-:-

C'est en fait un syndrome neuro-hémolytique qui peut marquer l'évolution de la thalassémie, qu'il s'agisse de signes neurologiques évidents, ou d'une simple altération des tracés électro-encéphalographiques sans traduction clinique évidente.

Les syndromes neuro-hémolytiques ont été décrits depuis une vingtaine d'années dans diverses hémopathies, ictère hémolytique congénital, anémie de type falciforme. Dans la thalassémie, ces manifestations neurologiques, considérées d'abord comme rares, paraissent en fait relativement fréquentes lorsqu'elles sont systématiquement recherchées. Elles ont pu prendre la forme anatomoclinique d'un syndrome extra-pyramidal dans un cas de maladie de Cooley (DAVISON et WECHSLER) l'autopsie révélant des lésions du striatum et du pallidum. Dans l'observation de GIRAUD & CAZAL, on constata cinq cas familiaux de thalassémie mineure, et trois cas de dégénérescence spinocérébelleuse dans la même famille.

Citons encore le cas de COLARIZZI & MENGOLI, concernant une enfant de neuf mois atteinte simultanément d'un ictère hémolytique avec augmentation de la résistance globulaire (et qui paraît donc bien se rattacher à une thalassémie) et d'une atrophie musculaire du type Werdnig-Hoffmann.

PORTIER et collaborateurs ont observé, dans une famille arabe atteinte de thalassémie, un sujet de 23 ans présentant en même temps une encéphalopathie infantile hémiplégique avec arriération mentale, et altérations sanguines caractéristiques de thalassémie minime. BENMUSSA a rapporté un cas analogue.

D'autres observations ont signalé une anémie de Cooley associée à une épilepsie de type "grand mal" avec tracés électro-encéphalographiques typiques de mal comitial diencephalique. Dans la thalassémie, il n'est pas exceptionnel de noter des anomalies mentales, débilité, arriération, retards psychiques parallèles souvent au retard somatique.

PORTIER a noté une démence précoce. Mais même sans aller jusqu'aux troubles mentaux affirmés, les malades atteints de thalassémie peuvent avec une certaine fréquence présenter un comportement particulier, fait d'akinésie, d'amimie, d'indifférence, de tristesse.

CASSANO en 1939 écrivait que l'hyperhémolyse chronique entraîne des troubles nerveux caractérisés, surtout des désordres mentaux sous forme de troubles de l'humeur, égocentrisme, idées phobiques, hyperesthésie psychique, irascibilité, troubles neurovégétatifs.

QUATTRIN insiste sur la neurolabilité des malades atteints de thalassémie, troubles caractériels, humeur changeante, déséquilibres neurovégétatifs, tristesse, crainte, réalisant un état de neuropsychasthénie explicable, selon lui, par un déséquilibre diencephalique congénital plutôt que par une insuffisance hépatique larvée ou manifeste, déséquilibre qui serait constant dans les thalassémies mineures.

Que donnent les examens électro-encéphalographiques réalisés systématiquement chez les enfants atteints de thalassémie sanguine ?

Alors que le liquide céphalorachidien est normal, les tracés sont régulièrement perturbés (PORTIER) même dans les formes mineures, avec anémie discrète, et sans retard somatique ni trouble neurologique, ni psychique. On trouvera par exemple un foyer de pointes dans la région pariétale, des rythmes rapides avec foyer de pointes dans la région temporale. Sur douze cas étudiés de thalassémie mineure, PORTIER a toujours trouvé des anomalies électriques, sous forme, par ordre de fréquence décroissante :

- de pointes soit diffuses, soit, plus souvent en foyer (9 cas) ;
- de rythmes rapides, anomalie isolée, ou associée aux autres perturbations (7 cas) ;
- abaissement du seuil myoclonique au cardiazol à 5 p.cent injecté lentement dans la veine, avec stimulation lumineuse intermittente, trouvé trois fois sur quatre.

Ces recherches semblent bien indiquer qu'il existe souvent, sinon toujours, des troubles électro-encéphalographiques importants chez les sujets atteints de thalassémie même mineure, et en l'absence d'anomalie neuropsychique cliniquement décelable. Les rythmes rapides, bilatéraux, l'abaissement du seuil myoclonique, sont en faveur d'une prédominance mésodiencéphalique d'altérations cérébrales diffuses, de l'existence aussi d'un terrain épileptogène. L'anémie, dans ces cas, discrète ou absente, ne peut être mise en cause, pas plus que les altérations sanguines.

La pneumo-encéphalographie a permis d'établir l'existence d'atrophies cérébrales diffuses, plus ou moins importantes parfois discrètes, mais toujours caractéristiques.

La thalassémie peut donc s'accompagner de manifestations neuropsychiques fort diverses,

que l'on a attribuées à une hérédodégénérescence spinocérébelleuse, à une encéphalopathie infantile, à un syndrome extra-pyramidal, à une épilepsie diencéphalique. Peut-être faut-il rapprocher ces altérations du système nerveux de la thalassémie - et des autres maladies hémolytiques congénitales - des syndromes neuro-anémiques. Qu'il y ait syndrome neuro-hémolytique ou syndrome neuro-anémique, l'atteinte nerveuse se traduit souvent par une sclérose de la moelle, de type hérédofamilial ou de type biernérien. Les analogies aussi bien hématologiques que neurologiques entre maladie de Biermer, affection nordique, et thalassémie, affection méditerranéenne, anémie falciforme, qui frappe la race noire, permettraient d'admettre que toutes ces affections ont en commun un substratum, une origine histiocytaire. En outre, les liaisons entre syndrome nerveux et syndrome hématologique pourraient s'expliquer par des caractères génétiques très voisins, sans doute presque identiques et affectés à un support commun (GIRAUD & CAZAL). Selon des notions récentes, l'acide glutaminique présiderait à la maturation des structures nerveuses, tandis que les acides ptérogutaminiques interviendraient dans la maturation de la lignée érythrocytaire. Ce qui expliquerait que la vitamine B₁₂ soit remarquablement efficace dans les syndromes neuro-anémiques. On a également supposé qu'un même trouble métabolique pourrait frapper simultanément et de façon comparable et les globules rouges, et les gaines myéliniques des fibres nerveuses dans les anémies hémolytiques congénitales, dans l'anémie perniciose. Or la gaine myélinique et la membrane de l'hématie ont bien des similitudes de structure biochimique. L'ultrastructure des hématies est optiquement similaire à la structure de la gaine de l'axone du nerf chez les invertébrés. Dans les deux cas il s'agit d'un complexe lipo-

protéique, les composants protéiques étant disposés en couches concentriques tangentielles, les composants lipidiques en couches radiales, ces derniers étant surtout fournis par le cholestérol, la lécithine, la sphingomyéline et les cérébrosides. Ces similitudes permettent de comprendre l'atteinte simultanée et des globules rouges, et des tissus nerveux.

En ce qui concerne l'origine même de ces lésions simultanées, congénitales, le foie embryonnaire a pu être incriminé, nous le verrons plus loin.

Voyons maintenant une catégorie de manifestations très spectaculaires, puisqu'elles frappent le squelette.

LE SYNDROME OSSEUX

-:-

A sa période d'état, la thalassémie comporte des stigmates osseux qui, une fois réalisés, vont emporter le diagnostic. Mais jusqu'à leur apparition, c'est-à-dire pendant les premiers mois ou les premières années de l'évolution de la maladie, des erreurs peuvent être commises.

Voici, par exemple, une observation de SARROUY qui illustre les difficultés du diagnostic formel de la thalassémie, même dans sa forme majeure de maladie de Cooley, au cours de la première année. Le petit malade semblait atteint en effet d'une des nombreuses anémies hémolytiques du premier âge ; au début, il n'y avait ni hématies en cible, ni élévation anormale du taux d'hémoglobine alcalino-résistante, ni surtout altérations sur les radiographies osseuses. Ce n'est qu'à l'âge de 19 mois que les clichés vinrent confirmer la notion de thalassémie.

CASTAÑO et collaborateurs ont décrit chez deux frères une anémie de Cooley classique quant aux différents symptômes cliniques, hématologiques et radiologiques. Cependant vinrent s'ajouter des localisations osseuses extra-craniennes, à aspect grillagé, très rarement observées. Chez la mère, hématologiquement normale, des clichés du crâne donnèrent des images porotiques incitant à admettre une for-

me latente de la maladie.

L'atteinte osseuse appartient au tableau complet de thalassémie, appelée primitivement par COOLEY & LEE "héméo-ostéopathie". Les altérations osseuses sont essentiellement faites d'une raréfaction, par résorption osseuse régulière associée à quelques manifestations d'hyperostose, et toujours secondaires, au moins chronologiquement, aux modifications hématologiques.

Le crâne "en poils de brosse" est volumineux, surtout au niveau des bosses frontales et pariétales. Les os de la voûte sont épaissis dans leur totalité, mais la table interne est intacte, alors que la table externe est effacée par une raréfaction granuleuse, micro-aérolaire. L'image en brosse est due à des tries parallèles, les unes claires, les autres sombres, rayonnant perpendiculairement à la voûte en débordant le reliquat de la table externe ; aspect soit généralisé, soit prédominant au niveau des pariétaux et du frontal, soit encore isolé au niveau du seul frontal. Les sutures présentent une synostose précoce. Les os de la base sont au contraire condensés par une hyperostose modérée. L'image en brosse s'accroît avec l'évolution, et disparaît en cas de guérison.

Les os longs présentent un canal médullaire élargi, des renflements en massue des extrémités métaphysaires, où les lésions associent un aspect spongieux, micro-aérolaire, et une exagération des travées longitudinales. La corticale, extrêmement amincie, en fin trait de crayon, n'est pas rompue. On voit des images en brosse survenir au niveau du tibia, du fémur ; les cartilages de conjugaison sont beaucoup plus minces que l'âge vrai du petit malade, et persistent après le délai normal de l'ossification.

Les os courts des extrémités sont poreux, voire pseudo-kystiques, agrandis. Les os plats sont parsemés de plages mal délimitées donnant à l'os un aspect spongieux, micro-aréolaire ou réticulaire.

Les vertèbres sont aplaties, les corps éclaircis par une exagération de la maille trabéculaire, rappelant l'aspect fourni par les angiomes. Les côtes sont poreuses, élargies en spatules à leur extrémité vertébrale. Pour CAFFEY, le processus s'étend des os longs vers la colonne vertébrale et le crâne. Pour NAITANA, l'atteinte du canal médullaire des os longs est très précoce ; ORTONALI a dépisté des thalassémies à leur début par l'aire de raréfaction trouvée au niveau du col de l'omoplate.

La raréfaction osseuse des os à corticale fine n'entraîne cependant pas les fractures pathologiques, inexistantes, ou très rares, car l'élasticité de l'os est augmentée. Les cartilages de conjugaison peuvent évoluer vers une soudure accélérée, ou qui explique le raccourcissement statural, ou encore persister jusqu'à un âge avancé (30 ans dans le cas de DALLA VOLTA).

Histologiquement, les lésions craniennes montrent un périoste épaissi et adhérent, une lame exo-cranienne parsemée de plages en arabesques, d'une extrême minceur. A la coupe on voit une diploé dont la trabéculatation en réseau très élargi cloisonne une moelle couleur chocolat. La diploé est remaniée par des stries qui sur les clichés créent des trabéculations formant deux systèmes, l'un externe, l'autre interne. A la base du crâne on trouve une ostéophytose diffuse. La voûte montre un tissu médullaire traversant la table externe, arrivant

au contact du périoste épaissi, générateur d'une couche fibreuse superficielle très proliférante, poussant dans la diploé des formations boutonneuses parallèles aux trajets vasculaires. Ce qui aboutit à un os périosté d'abord irrégulier, puis organisé en lamelles parallèles entre elles, et traversant la voûte en passant par un tissu médullaire raréfié.

Les os longs ont une corticale très mince, un périoste épaissi, une cavité médullaire élargie par atrophie corticale excentrique, par destruction à la fois péri- et endostale. L'image en brosse, lorsqu'elle existe au niveau des os longs, montre la même structure histologique que les lésions du crâne. Les cartilages de conjugaison sont atrophiés, mous, transparents, érodés au contact de la moelle; les cartilages articulaires, amincis, permettent de voir la spongieuse sous-chondrale. Ces mêmes lésions se retrouvent au niveau du sternum, des vertèbres, des os carpiens et tarsiens, de l'extrémité interne des côtes, élargie, contenue par une production ostéophytique périostée de bordure.

Cytologiquement, la moelle osseuse présente une hyperplasie érythroblastique importante mais presque toujours orthoblastique, de tous les éléments nucléés, avec présence constante d'éléments mégaloblastiques, raréfaction relative des leucoblastes, accélération de la maturation des lignées érythroblastiques et leucoblastiques, constitution d'amas de cellules pseudo-spumeuses agglomérées dans les zones de rupture trabéculaire, macrophages en dégénérescence, ou chondroclastes, suivant les descriptions.

On a décrit des aspects d'aplasie érythroblastique totale, d'hypoplasie médullaire, d'hyperplasie réticulaire. Dans tous les cas,

il s'agit d'un processus destructeur dominant associé à un processus prolifératif, le premier étant trop rapide pour que le second assure la réparation (COOLEY). La réparation prendrait selon les zones osseuses des aspects différents, fibrose de compensation pour les os longs, ostéogénose striée pour la voûte crânienne. Un même processus unique pourrait selon les localisations, emprunter des formes différentes. Initialement, plutôt qu'une décalcification, démentie par les dosages biochimiques, il s'agirait d'une hyperplasie médullaire envahissante, élargissant, détruisant la moelle trabéculaire, usant la corticale marginale ; puis le périoste réagirait par l'apposition de tissu ostéoïde de morphologie variable avec la localisation.

Quant à l'origine première de ces altérations osseuses, elle relèverait d'un trouble du mésenchyme embryonnaire, responsable de l'hyperplasie médullaire primitive, avec destruction osseuse secondaire par activité phagocytaire perforant la corticale, irritant le périoste qui répond par une ossification amorphe. On a aussi invoqué une malformation congénitale, vraisemblablement mésenchymateuse, troublant les fonctions et ostéopoïétiques, et hématopoïétiques. Ainsi, à l'origine des troubles osseux, on invoquerait un processus commun à la lésion sanguine, comme on l'a fait précédemment pour le syndrome neurologique. Un facteur général de stimulation paraît probable, mais au niveau du squelette, on est tenté de faire intervenir, dans cette hyperactivité médullaire, les conditions même de l'os infantile, en pleine évolution et très maniable. L'os non remanié est attaqué par la moelle hyperplasique, au moyen des éléments de celle-ci, cellules érythroblastiques, cellules pseudo-spumeuses, entraînant une réaction périostée de défense variable selon les

régions du squelette.

Un fait est troublant : la possibilité de voir des aspects de crâne en brosse chez des adultes absolument indemnes de toute tare hématologique.

Il est séduisant de rattacher ces diverses manifestations à un trouble général, foetal, métabolique, endocrinien. PEROSA a incriminé l'hyperbilirubinémie par destruction globulaire, hépatosplénique, avec exagération secondairement déclenchée d'un mécanisme physiologique excitant les éléments médullaires de la série rouge, et hyperplasie. Ce facteur général a parfois été attribué au foie. Voyons donc, pour terminer, le syndrome hépatique des thalassémies.

- VI -

LE SYNDROME HEPATIQUE

-:-

A sa période d'état, la thalassémie comporte une hépatomégalie, et même une hépatosplénomégalie, un ictère ou subictère. La petite malade de SARROUY, âgée de deux ans, était atteinte d'un ictère d'allure catarrhale, porteuse d'une hépatosplénomégalie. Les recherches hématologiques et les examens radiographiques, joints à l'enquête familiale, devaient aboutir au diagnostic de thalassémie type Cooley. La ponction biopsie du foie montra une fibrose hépatique. Il y a donc des rapports entre ictère et lésion hépatique, et tare sanguine.

Le foie embryonnaire a une fonction hémopoïétique capitale pendant les premiers mois de la vie intra-utérine. Mais ce rôle ne se limite peut-être pas à la seule érythropoïèse telle qu'elle est décrite classiquement. On s'est demandé si la glande hépatique n'avait pas, pendant la vie embryonnaire, une fonction métabolique qui interviendrait dans la maturation des souches sanguines définitives, et de certains éléments du système nerveux (et osseux ?). On a parlé de rapports hypothétiques entre les cellules mégaloblastiques et la myélinogénèse ; et selon COLOMBO, il existe au cours de la vie intra-utérine un moment où coïncident la normalisation des parenchymes hémopoïétiques, le développement de la myélinisation des importants systèmes de fibres nerveuses. La tare génétique concerne sans dou-

te les anomalies gastriques dans la maladie de Biermer. Dans les syndromes neuro-hémolytiques hérédofamiliaux, il pourrait s'agir d'une dyshépatie lors de la vie embryonnaire, de transmission génétique possible. Pour PORTIER, on doit retenir l'hypothèse d'une tare hépatique primitive, génétiquement transmissible, et à l'origine de divers syndromes neuro-hématiques.

PORTIER invoque également des analogies entre les maladies hémolytiques congénitales et les dégénérescences hépatolenticulaires.

On en arrive de plus en plus à admettre, à l'origine des thalassémies, une tare génétique commune rendant compte à la fois des anomalies sanguines, osseuses, nerveuses, hépatiques, hypothèse plus séduisante que celle qui consiste à conditionner les manifestations anatomocliniques à un trouble sanguin primitif.

On voit, quel que soit le mécanisme pathogénique réel de ces hémopathies, que leur symptomatologie est complexe, leurs formes cliniques multiples. Le diagnostic positif et formel est donc délicat, en particulier au début de l'évolution, lorsque les divers symptômes ne se sont pas encore pleinement manifestés. Les récentes acquisitions faites dans le domaine de la biochimie, les études génétiques, doivent permettre un diagnostic précoce de l'affection dont, il est vrai, le traitement efficace reste encore à trouver.

- VII -

CONCLUSIONS

-:-

I - Les thalassémies de l'enfant, dans leurs trois formes cliniques, minimales, mineures et majeures, sont dominées par un fait essentiel, la tare globulaire, véritable malformation des hématies avec perturbation de l'hémoglobinogénèse. Cependant leur symptomatologie, complexe, offre des tableaux anatomocliniques divers qui risquent de conduire à des erreurs de diagnostic.

II - Il s'agit à la fois d'un syndrome hémalogique, qui nécessite des examens non seulement morphologiques, mais aussi biochimiques, par électrophorèse ; d'un syndrome neurologique, objectivé par la clinique mais surtout par les perturbations électro-encéphalographiques ; d'un syndrome osseux, à étudier radiologiquement ; d'un syndrome hépatique enfin.

III - Après avoir admis que les manifestations anatomocliniques des thalassémies étaient secondaires à la tare sanguine, on arrive aujourd'hui à une conception selon laquelle les divers phénomènes auraient une même origine embryonnaire.

IV - Les formes majeures sont au-dessus des ressources de la thérapeutique. Les formes minimales et mineures ont souvent bien répondu à la vitaminothérapie B 12, voire à la cortisone. Il semble malheureusement que formes ma-

jeunes et formes mineures dépendent de troubles génétiques différents, et que l'on ne puisse s'opposer à l'évolution gravissime des premières. Mais dans l'état actuel de nos connaissances, il reste important de savoir dépister à leur début les thalassémies afin de traiter, au moins symptomatiquement, les formes mineures dont le pronostic est loin d'être aussi sombre que celui des formes majeures. Des mesures préventives sont actuellement à l'étude.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Le Vice-Président
du Conseil de l'Université :
Signé : Léon BINET

- VIII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- G. ASTALDI, P. TOLENTINO, C. SACCHETTI
La talassemia 8° 226 pp Pavie 1951.
- E. BENHAMOU, J. PUGLIESE, P. GRIGUER, P. AMOUCH
L'intérêt pratique de l'électrophorèse
pour le diagnostic des anémies hémoly-
tiques héréditaires.
Presse Méd. LXII p. 1513-1515 -
6 nov. 1954.
- M. BERNHEIM, P. MONNET, C. MOURIQUAND,
J. LANTERNIER
Les divers aspects de la thalassémie.
Réunion Lyon. Péd. 14 mars 1954.
- J. BOUSSER, C. LAPLANCHE
Les critères actuels du diagnostic des
thalassémies mineures et minimes.
Soc. Fr.Hématol. 18 nov. 1953.
- A. BRETON, G. BISERTE, J. HOLLEMAN, G. FONTAINE
Considérations à propos d'une étude cli-
nique, hématologique et chimique d'un
cas de thalassémie mineure.
Presse Méd. LXV pages 1122-1123
15 juin 1957.
- CASTAÑO, PAPACHRISTOS, ZUILI
Les images osseuses de la thalassémie
ou anémie de Cooley.
Soc. Fr. Electroradiol. 18 janv. 1954.

- R. DEBRE, M. LAMY, M. AUSSANNAIRE, NEZELOF
L'anémie pernicieuse de l'enfance.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
pp. 1149-1162, 12 oct. 1951.
- S. NAITANA
Les altérations squelettiques au cours
de la maladie de Cooley.
Archiv. Pat. Clin. Med. XXX pages 159-
194 1952.
- A. ORSINI, L. BADETTI
Nosologie, étiologie et pathologie des
thalassémies.
XVe Congr. Péd. Langue Franç. Marseille
25 mai 1955.
- P. PIZON
Manifestations osseuses de la maladie
de Cooley.
Presse Méd. LXI pages 418-419 21 mars
1953.
- A. PORTIER, S. NATTER, H. GARRE, J. MASSONNAT
Thalassémie et syndromes neuro-hémoly-
tiques.
Presse Méd. LX pages 725-727 14 mai 1952.
- A. PORTIER, MUSSINI-MONTPPELLIER, R. CABANNES,
J. MASSONNAT
Les manifestations hépatiques de la tha-
lassémie.
Ier Congrès de la Transf. Sang. Fr.
Alger 4 avril 1953.
- A. PORTIER, R. CABANNES, J. MASSONNAT
Les critères du diagnostic des formes
mineures de la thalassémie.
Ve Congrès Int. Transf. Sang. Paris
19 septembre 1954.

J. ROCHE, Y. DERRIEN, G. DIACONO, M. ROQUES
Sur les hémoglobines humaines au cours
des thalassémies majeures et mineures.
C.R. Soc.Biol. séance du 9 mai 1953.

Ch. SARROUY, R. CABANNES, L. SENDRA, P.ZEVACO
Thalassémie et syndrome neuro-hémolytique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 9 mai
1952.

Ch. SARROUY, A. PORTIER, R. CABANNES,
B. FERRAND, J. CLAUSSE
Thalassémie avec ictère et fibrose
hépatique.
Soc. Péd. Alger 17 mai 1956.

Ch. SARROUY, F. GILLOT, R. CABANNES,
J. CLAUSSE, N. BOINEAU
A propos du développement des lésions
osseuses au cours d'une thalassémie.
Soc. Péd. Alger 25 juin 1956.

G. de TONI, G. SANSONE, P. TOLENTINO
Clinique de la thalassémie majeure.
XVe Congr.Péd.Langue Franç.Marseille
25 mai 1955.

Colloque sur les aspects biochimiques, an-
thropologiques, génétiques et cliniques
de la thalassémie et de la drépanocytose.
Ve Congr.Int.Transf.Sang. Paris
19 septembre 1954.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction	15
II - Les formes cliniques	19
III - Le syndrome hématologique	26
IV - Le syndrome neurologique	31
V - Le syndrome osseux	36
VI - Le syndrome hépatique	42
VII - Conclusions	44
VIII - Bibliographie	46

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

